



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Kan olika virussjukdomar blockera varandra? En studie baserad på övervakningsdata

Författare: Aysegul Özcelik

Program: Folkhälsovetenskapligt program med hälsoekonomi 240 hp
Examensarbete i folkhälsovetenskap med hälsoekonomi II VT 2010

Omfattning: 15 hp

Handledare: Elisabeth Strandhagen & Mikael Andersson

Examinator: Gunilla Krantz

Sahlgrenska akademien
Enheten för socialmedicin

Svensk titel: Kan olika virussjukdomar blockera varandra? En studie baserad på övervakningsdata

Engelsk titel: Can different viral diseases block each other? A study based on monitoring data

Författare: Aysegul Özcelik

Program: Folkhälsovetenskapligt program 240 hp

Examensarbete i folkhälsovetenskap med hälsoekonomi II VT 2010

Omfattning: 15 hp

Handledare: Elisabeth Strandhagen & Mikael Andersson

Examinator: Gunilla Krantz

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
1.1	Om influensa	2
1.1.1	Virus struktur	2
1.1.2	Smittspridning.....	2
1.1.3	Antigena förändringar	3
1.1.4	Epidemi och pandemi	4
1.1.5	Prevention.....	5
1.2	Respiratory Syncytial Virus, RSV	6
1.3	Tidigare forskning om hur olika virussjukdomar blockerar varandra	7
1.4	Problemformulering	8
2	Syfte.....	9
3	Metod.....	9
3.1	Urval och datainsamling.....	9
3.2	Statistisk analys – bearbetning av data	10
3.2.1	Korrelationsanalys	10
3.2.2	Korrelationsanalys per säsong	10
3.2.3	Korrelationsanalys per vecka	11
3.2.4	Analysprocessen i SPSS.....	12
3.2.5	Hypotesprövning.....	12
3.3	Etiska överväganden.....	13
4	Resultat	14
4.1	RSV och Influensa A (antal fall per säsong).....	14
4.2	RSV och Influensa B (antal fall per säsong)	16
4.3	RSV och Totalt antal fall av influensa (antal fall per säsong)	17
4.4	RSV och Influensa H1N1 (antal fall per vecka).....	18
4.5	Sammanfattning av resultatet	19
5	Diskussion	20
5.1	Metoddiskussion.....	20
5.1.1	Datainsamlingsmetod och urval	20
5.1.2	Statistisk korrelationsanalys	20
5.1.3	Praktiska faktorer som kan ha påverkat resultatet	21
5.1.4	Reliabilitet och Validitet	21
5.2	Resultatdiskussion	22
5.2.1	Teoretiska faktorer som kan ha påverkat resultatet	23
5.2.2	Folkhälsovetenskaplig relevans.....	23
5.2.3	Åtgärder.....	24
6	Slutsats.....	25
	Referenser	26
	Bilaga 1	29

Abstrakt

Bakgrund: Smittskyddsinstitutet påpekar möjligheten om att olika virussjukdomar möjligtvis kan blockera varandra. Det sägs att virus som orsakar vanlig förkylning, Rhinovirus, kan ha räddat många människor från svininfluensan. Om detta antagande visar sig vara sant skulle det förklara varför vissa virussjukdomar i vissa länder har varit långsamma med att ta fart och peka på ett nytt sätt att bekämpa influensa. **Syfte:** Huvudsyftet med studien är att utifrån rapporterade fall av RSV och influensa typ A, typ B och H1N1 undersöka om virussjukdomar kan blockera varandra, det vill säga att en svår säsong av influensa kan försena och/eller mildra spridningen av RSV i Sverige. **Metod:** Sammanställa data deskriptivt för att belysa i vilken grad de olika virusinfektionerna, RSV och influensa av olika typer, påverkar varandra. Det har genomförts statistisk korrelationsanalys för att uppskatta och testa graden av påverkan. **Resultat:** Korrelationen för RSV och influensa A visade sig vara negativt men inte statistisk signifikant. Dock ändå ganska hög för en möjlig blockering mellan RSV och influensa A. För RSV och influensa B blev korrelationen positiv men inte statistisk signifikant. Korrelationen mellan RSV och den totala influensan blev negativ men inte heller statistisk signifikant. Däremot blev korrelationen mellan RSV och H1N1 negativ och statistisk signifikant. **Diskussion:** Resultatet för RSV och influensa A visar att de säsonger det blir ett stort utbrott av influensa A kommer RSV efteråt och är mildare och då RSV-säsongen är svår blir det omvänt. Samma tendens syns också tydligt i tidsseriefiguren från Smittskyddsinstitutet. En möjlig förklaring till varför det blev ett positivt samband mellan RSV och influensa B kan vara att influensa B sammanträffar med RSV vid samma tidpunkt nästan under varje säsong. Utfallet för RSV och den totala influensan blev negativ men inte statistisk signifikant. Detta kan bero på att influensa A och B integrerade olika med RSV. Att korrelationen mellan RSV och H1N1 blev kraftigt negativ och signifikant kan också betyda att H1N1-utbrottet inträffade vid en annan tidpunkt än RSV, vilket kan vara ett sammanträffande och behöver inte tyda nödvändigtvis på att den ena skyddade för den andra.

Sökord: Korrelationsanalys, Influensa, RSV, Svininfluensa (H1N1)

Abstract

Background: Infectious Diseases Institute points out that the potential of various viral diseases possibly can block each other. It is said that the virus that causes common cold, Rhinovirus, may have saved many people from the flu. If this assumption proves true, it would explain why some viral diseases in some countries have been slow to take off and point to a new way to struggle influenza. **Objective:** The main purpose of this study, based on reported cases of RSV and influenza type A, type B and H1N1, investigate whether viral diseases can block each other, i.e. difficult season of flu may delay and / or mitigate the spread of RSV in Sweden. **Method:** Composing descriptive data to illustrate to what extent the various viral infections, RSV and influenza virus types, affect each other. It has been used statistical correlation analysis to estimate and test the degree of impact. **Results:** Correlation analysis for RSV and influenza A was found to be negative but not statistically significant. However, it's still quite high for a possible block between RSV and influenza A. For RSV and Influenza B correlation was positive but not statistically significant. The correlation between RSV and the total flu were negative but not statistically significant. On the contrary, the correlation between RSV and H1N1 was negative and statistically significant. **Discussion:** The results for RSV and influenza A shows that the seasons when there is a large outbreak of influenza A, RSV comes afterwards and is milder and when RSV season is severe it will be inverted. The same trend is also present in the time series graph from the Infectious Diseases Institute. One possible explanation for why there was a positive correlation between RSV and influenza B could be that influenza B coincides with RSV at the same time almost in every season. The outcome of RSV and the total flu were negative but not statistically significant. This may be due to influenza A and B integrated different with RSV. The correlation between RSV and H1N1 was significantly negative and could indicate that H1N1 outbreak occurred at a different time than RSV, which may be a coincidence and do not necessarily indicate that one of the other protected.

Keywords: Correlation analysis, Influenza, RSV, Swine Flu (H1N1)

Definitioner

Antigen – en del av ett smittämne som sätter igång ett immunsvaret (1).

Antigen drift – när ett smittämnes antigen förändras i mindre grad kan immunsvaret fortfarande känna igen smittämnet (1).

Antigen skifte – när ett smittämnes antigen förändrats mycket kan tidigare immunsvaret inte längre känna igen smittämnet (1).

Epidemi – sjukdom som har förmågan att snabbt sprida sig inom ett geografiskt område eller i en viss folkgrupp (1).

Immun – uteblivande från risker att bli sjuk, dvs. man är skyddad mot sjukdom (1).

Immunförsvar – kroppens inre försvarssystem (1).

Incidens – antalet sjukdomsfall som inträffar i en viss befolkning under en viss definierad tidsperiod, anges t.ex. som antalet insjuknade per 100 000 invånare och år (1).

Influensa – en virussjukdom som kännetecknas av hosta, muskel- och ledvärk, huvudvärk och feber mellan 38-40 grader (1).

ISID – International Society for infection diseases (2).

Pandemi – är en epidemi som omfattar hela världen (1).

Respiratorisk Virus – alla luftvägsinfektioner såsom RSV, Rhinovirus och andra liknande infektioner (3).

RSV – Respiratory Syncytial Virus, infektion i de nedre luftvägarna hos barn yngre än ett år (4).

SMI – Smittskyddsinstitutet (5).

Vaccin – är ett skyddande läkemedel som innehåller delar av det smittämne som ger upphov till en sjukdom (1).

Viral interferens – Ett virus som är resistent dvs. har en motståndskraft mot ett annat virus (6).

WHO – World Health Organization, Världshälsoorganisationen (7).

1 Bakgrund

International Society for Infectious Diseases (ISID) diskuterar tänkbarheten om att olika virussjukdomar möjligtvis kan blockera varandra. Det sägs att virus som orsakar vanlig förkylning kan ha räddat många människor från den pandemiska influensan H1N1 dvs. svininfluensan. Om detta antagande visar sig vara sant skulle det förklara varför svininfluensan i vissa länder i höstas 2009 varit långsamma med att ta fart. Detta skulle också peka på ett nytt sätt att bekämpa influensan. Enligt epidemiologen Arnold Monto vid University of Michigan är det verkligen förvånande att det inte har varit mer pandemisk influensaaktivitet i många europeiska länder. I t.ex. Frankrike ökade influensaliknande fall i början av september 2009 och stannade därefter vid ca 160 per 100 000 personer fram till slutet av oktober då antalet började öka igen (2).

Enligt Den franska epidemiologen Jean-Sebastien Casalegno vid universitetet i Lyon föll den procentuella andelen av svalgprov som testades positivt för svininfluensan i september samtidigt som Rhinoviruset steg. Rhinoviruset är ett förkylningsvirus som drabbar i genomsnitt en vuxen person upp till två gånger per år och barn dubbelt så ofta (8). I en intervju med magasinet New Scientist berättade han att antalet smittade av Rhinoviruset föll i slutet av oktober samtidigt som antalet influensasmittade steg. Rhinoviruset kan ha hindrat spridningen av svininfluensan via en process som kallas viral störning. Detta tros uppstå när ett virus blockerar ett annat virus. Enligt Ab Osterhaus vid Universitetet i Rotterdam i Nederländerna, sätts antivirala försvaret igång vid en möjlig infektion och utesluter andra virus (2).

Vidare diskuterar ISID också att det finns fall där det inte finns några virala störningar och att personer kan ha fångat två virus på samma gång. Normalt brukar man inte kunna se hur Rhinoviruset påverkar influensa eftersom influensaepidemier vanligtvis slår till på vintern medan Rhinoviruset uppstår när skolorna börjar. Men 2009 anlände pandemin tidigt och Frankrike verkar inte vara det enda landet där Rhinoviruset verkat ha blockerat svininfluensan (2).

Mikrobiologen Mia Brytting på Smittskyddsinstitutet i Solna rapporterade en ökning av Rhinoviruset tillsammans med svininfluensan som stagnerade direkt efter att skolan återupptogs i Sverige i slutet av augusti 2009. Även hon talar om att Rhinoviruset minskade efter augusti medan influensafallen återigen hade stigit. Samma fynd meddelades också från norska forskare som rapporterade att Rhinoviruset steg när influensan minskade i augusti. Ian Mackay vid University of Queensland fann också samma tendens i Australien. Mackay rapporterade också att personer med Rhinoviruset är mindre benägna att vara smittade av två virus samtidigt än personer med andra virus, och att endast en tredjedel har så stor risk att få säsongsbunden influensa samtidigt (9). ISID diskuterar också det motsatta när det gäller blockerade virussjukdomar. USA till exempel har inte sett en nedgång i pandemifall under Rhinovirusutbrott vid skolstart. Mackay spekulerar i att störningar från Rhinoviruset kanske inte är tillräckligt för att undvika influensa om någon är utsatt för smitta flera gånger. Det fanns betydligt fler fall av svininfluensa i USA i september än i Europa. Trots det verkar det som att Rhinovirus har potential att blockera pandemiska influensan. Detta kan ha räddat liv i flera länder

genom att spara tid innan vaccinet kom (2).

1.1 Om influensa

Socialstyrelsen konstaterar influensaviruset som ett viktigt smittoämne som varje år orsakar svår sjukdom hos 20 procent av världens barn och 5 procent av världens vuxna människor (10). Influensan har olika svårighetsgrad vilket medför att den uppträder i skilda epidemiologiska mönster så som årliga epidemier och globala pandemier.

Influensa utgör inte bara ett hot mot individers hälsa utan också ett hot mot samhället (11). En utbredd epidemi av den årliga säsongsinfluensan får alltid stora sociala effekter så som insjuknande men också ekonomiska förluster i form av utebliven arbetskraftsproduktivitet och en ökad belastning inom vården. Behovet av tillgängliga vårdplatser överstiger ofta det som kan erbjudas redan under en vanlig säsong. Tillräcklig vårdkapacitet blir då nästan omöjligt vid ett massinsjuknande i en pandemisk influensa (12).

1.1.1 Virus struktur

Influensa härstammar från familjen Ortomyxovirus. Det finns tre typer av influensavirus som drabbar människor; influensa A, influensa B och influensa C. Dessa tre virustyper uppvisar olika epidemiologiska mönster. Influensa A uppstår årligen och ger den typiska influensabilden. A typen ligger bakom de stora epidemierna och pandemierna. Influensa B ger en mer regional eller lokal spridning jämfört med influensa A men har samma typiska influensasyntom. Influensa C däremot ger endast upphov till vanlig förkylning och särskiljer sig från de två övriga virustyperna. Varför influensa A tenderar att orsaka globala pandemier och influensa B endast regional spridning beror på att virustypen A är antigen instabilt dvs. snabbare skiftar i uppenbarelse vilket gör det svårare för immunförsvaret att igenkänna (13).

1.1.2 Smittspridning

Enligt Smittskyddsinstitutet är influensa en utav de vanligaste infektiösa sjukdomarna i Sverige. Cirka 5 procent av den svenska befolkningen drabbas av influensan varje år. Influensa är säsongsbunden och uppstår i regel under hösten och vintern från vecka 40 (oktober) till vecka 20 (maj) nästföljande år. Varför influensasjukdomen uppenbarar sig under dessa veckor antas beror på att människorna i Norden på vintrarna i större utsträckning lever in på varandra inomhus än vad de brukar göra under sommarhalvåret (14).

De symtomen som man får vid influensa är kraftig frossa, hosta, hög feber, muskelsmär och huvudvärk som kan pågå under en vecka. Smittämnet finns i svalg hos den sjuka och sprids till andra människor via luft och kontakt. När en smittad person hostar hamnar infekterade droppar i luften och en annan person exponeras när denne andas in dessa droppar. Virus kan också spridas via händer som har kommit i kontakt med viruset. För att förhindra överföring bör människor täcka mun och näsa när man hostar

och tvätta händerna regelbundet (15). De flesta tillfrisknar efter en vecka men sjukdomen kan vara kortare om det är fråga om reguljär förkylning (16).

Årliga influensaepidemier kan påverka alla åldersgrupper men den största risken för komplikationer drabbar mest barn yngre än två år, vuxna 65 år eller äldre, och personer i alla åldrar med vissa medicinska tillstånd såsom kronisk hjärt-, lung-, njur-, lever-, eller blodsjukdom, metabola sjukdomar (som diabetes) och försvagat immunsystem (15). Under influensasäsonger har barn och ungdomar den högsta sjukdomsincidensen då de saknar immunitet mot influensan. Denna grupp spelar en viktig roll för smittspridningen. De flesta dödsfall i samband med influensa i industrialiserade länder drabbar personer som är 65 år eller äldre. Det är oftast lunginflammation som orsakar död hos denna grupp (16).

1.1.3 Antigena förändringar

Influensavirus förändras ständigt genom antigena förändringar: antigen drift och antigen skifte. Virusets förmåga att förändra sig gör att viruset blir oigenkännligt för immunförsvaret. Detta medför att samma människor insjuknar flera gånger i en influensainfektion. Influensa A kan orsaka både epidemier och pandemier eftersom viruset kan förändras både genom antigen drift och antigen skifte. Influensa B kan däremot inte orsaka pandemier eftersom viruset endast kan förändras i små steg (17).

Influensaviruset återkommer regelbundet varje år och då ofta som en modifierat subtyp som särskiljer sig något från föregående års. Detta på grund av antigen drift som ger viruset en ny skepnad (13, 18). Antigen drift sker kontinuerligt hos både influensa A och B, och möjliggör återkommande årliga influensaepidemier i samma population vilket omfattar 5-20 procent av befolkningen. Antigen drift skapar mindre allvarliga epidemier eftersom immuniteten i befolkningen är mindre känslig vid mindre förändringar. Vid mindre förändringar är människor delvis skyddade och därför angriper inte influensan lika hårt. (14).

Antigen skifte inträffar bara hos influensa A och förekommer inte lika ofta som antigen drift. Världsomfattande epidemier dvs. pandemier uppstår vid förändringar genom antigen skifte som definitionsmässigt drabbar 20-40 procent av en befolkning (14). Detta innebär att det har skett en så pass stor förändring i viruset att en ny subtyp uppstår och passerar mellan arter, vanligen från gris till människa. Eftersom svin kan smittas av svin, fåglar och människor, anses de vara en potentiell källa för smittspridning, varför virus med pandemisk potential skulle kunna uppstå (18). Enligt smittskyddsinstitutet är grisarna ett utmärkt blandningskärl för att skapa virus som kan få spridning mellan människor. Varför ett nytt influensavirus som smittas människor emellan oftast kommer från grisar, beror på att grisarnas immunsystem och cellfunktioner är mycket lika människors. Dessutom kan grisarna lättare infekteras av virus från andra djurarter än människan. Svininfluensan A(H1N1) är just ett sådant virus (19).

Antigen skifte uppstår när ytmolekylerna hemagglutinin (H) och neuraminidas (N) förändras. Dessa molekyler förekommer i kombinationer både hos djur och människor.

Hos människor är ett fåtal kombinationer av dessa molekyler kända som grund till influensaepidemier. Varje gång en ny kombination dvs. subtyp dyker upp uppstår det en pandemi. Detta har inträffat tre gånger sedan 1900-talet med spanska sjukan 1918 (H1N1), Asiaten 1957 (H2N2) och Hongkong 1968 (H3N2) (13). Idag är det subtypen H1N1 och H3N2 som årligen cirkulerar och ger upphov till vår vanliga säsongsinfluensa medan subtypen H2N2 varit försvunnen sen 1968. H1N1 och H3N2 förändras ständigt genom antigen drift och orsakar influensautbrott varje år. En fjärde subtyp H5N1 kallas för fågelinfluensa. Denna subtyp har framkallat infektion hos människor som lever nära in på fåglar men en pandemi av denna subtyp har inte brutit ut ännu (14).

Den 11 juni 2009 förklarade WHO att vi hade en ny världsomfattande pandemi i världen, den så kallade svininfluensan. Genetiska analyser av detta virus har visat att det kommer ifrån djurinfluensa och är inte relaterat till människors vanliga säsongsinfluensa H1N1-virus som har cirkulerat bland människor sedan 1977 (20). Viruset kommer ursprungligen från grisar men när viruset uppstod och hur det har spridits till människan är inte klart. Vidare har analys av antigen visat att antikroppar mot säsongsbundet H1N1-virus inte skyddar mot pandemiviruset H1N1. Detta på grund av att viruset är helt nytt och befolkningen i stort sätt saknar tidigare immunitet mot det (21). Trots det har studier visat att en betydande andel av äldre personer, 65 år och äldre, har en viss immunitet mot svininfluensan. Detta tros bero på att den äldre åldersgruppen har ett viss skydd mot exponering av virus som liknar svininfluensan som har cirkulerat i det förflutna (20).

1.1.4 Epidemi och pandemi

Normalt sätt brukar influensan uppkomma som årliga epidemier. Enligt Nationalencyklopedin är epidemi förekomst av ett flertal fall av en viss sjukdom i ett geografiskt område under en begränsad tidsperiod (22). Detta innebär att sjukdomen endast smittar ett begränsat antal människor, mellan 2-15 procent av en viss befolkning. Influenzaviruset är dock inte likt varandra från säsong till säsong då viruset kontinuerligt genomgår förändringar via antigen drift. Om viruset inte har förändrats mycket genom antigen skifte kommer viruset att kännas igen av immunförsvaret hos personen som en gång angripits av ett likartat virus eller vaccinerats för säsongen (23).

Enligt Nationalencyklopedin är pandemi en epidemi i gigantisk skala som snabbt sprids över världsdelen och infekterar människor (24). WHO fastställer en pandemi som en global epidemi av influensa som drabbar mer än 20 procent av en befolkning. Regionalt kan till och med upp till 50 % bli sjuk i ett pandemiskt utbrott. En pandemi inträffar när en ny subtyp av influensavirus uppstår och börjar sprida sig på ett liknande sätt som vanlig influensa dvs. genom hosta och nysningar. Pandemi virussträng, som uppkommer väldigt sällan, inträffar när det genetiska materialet från människo-influenzavirus (influenza A) kombineras med ett djur-influenzavirus. Vilda fåglar tros vara smittkällan för alla subtyper av influensa A mellan andra djur. Denna virussträng kan till exempel uppstå när gris samtidigt infekteras med ett influensavirus från vilda fåglar och människor. Denna kombination av virus (antigen skifte) gör att en helt ny virussträng bildas och som det inte finns någon immunitet mot (25). Eftersom viruset är nytt kommer människans immunsystem att sakna immunitet mot det. Då har alltså

viruset förändrats så pass mycket via antigen skifte att immunförsvaret är försvarslöst mot det. Människor som har kommit i kontakt med pandemisk influensa kommer därför sannolikt att uppleva mer allvarliga komplikationer än den som orsakas av vanlig influensa (26).

Baserat på historiska mönster kan influensapandemier förväntas uppstå i genomsnitt 3-4 gånger per århundrade (18). Spanska sjukan 1918, Asiaten 1957, Hongkonginfluensan 1968 och Svininfluensan (2009) illustrerar det hot en influensapandemi kan utgöra (16). Spanska sjukan spreds snabbt över hela jorden, medförde influensa hos en tredjedel av världens befolkning och tog 20-50 miljoner människoliv på kort tid. I Sverige låg den officiella dödsiffran på drygt 34 000. Spanska sjukan skördade fler liv än första världskriget som pågick samtidigt och är en utav de allvarligaste infektionssjukdomar som drabbat världen hårt sedan digerdöden på 1300-talet. Vad som gjorde denna pandemi unik var att en stor andel av unga utvecklade lungkomplikationer vilket medförde en kraftig förhöjd dödlighet bland 20-40 år gamla jämfört med andra influensor (27). Asiatinfluensan och Hongkonginfluensan var något mildare med dödstal på omkring 2 miljoner respektive 1 miljon (10). När det gäller svininfluensan har totalt 76 länder rapporterat infektioner av det nya H1N1 pandemin med nära 18 000 dödsfall. Den största spridningen av viruset har observerats i USA och Mexiko följt av Kanada och Australien. I Europa har närmare 2 300 fall av H1N1-infektion rapporterats och 35 fall i Sverige (21). Det nya viruset har också lett till sjukdomar och dödsfall som normalt inte ses i influensainfektioner. De flesta av dödsfallen som har vållats av den pandemiska influensan har inträffats bland unga, även de som var friska. Gravida kvinnor, yngre barn och personer i alla åldrar med vissa kroniska sjukdomar tycks löpa högre risk för mer komplicerad eller allvarlig sjukdom. Många av de svåra fallen har berott på viral lunginflammation som är svårare att behandla än bakteriella lunginflammationer som vanligtvis förknippas med säsongsinfluensa. Många av de drabbade har behövt intensivvård (20).

1.1.5 Prevention

Det mest effektiva sättet att förhindra de negativa konsekvenserna av influensa är genom vaccinering. Enligt Socialstyrelsen är vaccination den mest verksamma och kostnadseffektiva medicinska insatsen som finns. Med vaccination menas att man förser kroppen med delar av det smittämne som orsakar en sjukdom. Detta aktiverar kroppens immunförsvär mot den sjukdomsframkallande faktorn och oskadliggör smittämnet innan sjukdomen bryter ut (28). Bland vuxna kan influensavaccin förhindra 70 till 90 procent av influensaspecifika sjukdomar. Bland den äldre befolkningen minskar vaccinering upp till 60 procent av allvarliga sjukdomar och 80 procent av dödsfallen. Som åtgärd mot den årliga influensan rekommenderar WHO årlig vaccination av människor med kronisk hjärt- eller lungsjukdom, barn från sex månader upp till två år, äldre personer över 65 år, funktionshindrade, gravida kvinnor och sjukvårdspersonal (15).

Idag finns det effektiva vacciner mot influensa men de skyddar bara mot de virustyper som vaccinet anpassas efter. Vaccin mot den årliga säsongsinfluensan innehåller vaccinkomponenter från tre virus-typer av influensa; A (H3N2) virus, A (H1N1) virus

och B virus. Denna typ av vaccin kallas för trivalent vaccin och produceras inför den vanliga säsongsinfluensan. Vaccin mot pandemisk influensa kan däremot inte produceras förrän virusstammen har identifierats och anpassats till vaccinet. Vaccinet som kommer att utvecklas för ett pandemiskt virus kommer skilja sig från vaccinet för den årliga influensan. Detta på grund av att man då känner till viruset varför vaccinet inte behöver vara trivalent. Pandemivaccinet kommer istället att vara monovalent dvs. endast innehålla en virustyp (12).

1.2 Respiratory Syncytial Virus, RSV

Till skillnad från influensavirus tillhör RSV familjen paramyxovirus. Viruset förorsakar infektion i luftvägarna särskilt hos barn yngre än ett år. Vid infektion får barn symptom på lunginflammation eller obstruktiva besvär som vid astma (bronkiolit). De flesta av barnen tillfrisknar inom ett till två veckor efter en RSV-infektion. Barn i två års ålder som har genomgått en infektion har oftast antikroppar mot RSV. Dock ger dessa antikroppar ingen permanent immunitet (29). Det är inte ovanligt att äldre personer också drabbas av RSV-infektion. RSV kan ge upphov till ständiga luftvägsinfektioner livet igenom, antingen som måttliga eller svåra övre luftvägssymtom eller svår nedre luftvägsinfektion. Nedre luftvägsinfektion kan förekomma i alla åldrar, framför allt bland äldre personer (>65 år) eller personer med kronisk lung- eller hjärtsjukdom eller nedsatt immunförsvar (4).

Enligt smittskyddsinstitutet är RSV-infektioner vanligtvis milda och lik en vanlig förkylning. Viruset sprids för det mesta via kontakt med infekterade personer eller via smittade föremål. Förkylning uppstår framförallt när viruset kommer i kontakt med slemhinnor i näsa, mun, öga och inandning av små partiklar från hosta och nysningar. Viruspartiklarna kan kvarleva halva dagen på hårda ytor men kan lätt dödas med desinfektionsmedel och tvål (29).

RSV infektion uppstår som årliga epidemier under vinterhalvåret. Liksom influensa epidemierna kan RSV epidemierna komma vid skiftande tillfällen under säsongen och kan vara olika stor från år till år. Ett mönster med högre och tidigare toppar vart annat år är normalt för en RSV epidemi (29).

1.3 Tidigare forskning om hur olika virussjukdomar blockerar varandra

En undersökning från Smittskyddsinstitutet och Karolinska universitetssjukhuset har visat att vanligt förkylningsvirus möjligtvis kan ha hejdat en omfattande smittspridning av svininfluensan i september 2009 (30). När influensanegativa prover från patienter med misstänkt influensa analyserades upptäckte man att dessa patienter istället hade förkylningsviruset Rhinovirus. Förkylningsviruset Rhinovirus sprids i varmt väder och ger varje år luftvägsinfektioner några veckor efter skolstart. Enligt undersökningen sätter Rhinovirusinfektion igång immunförsvaret i cellerna i luftvägarna och gör det därmed svårt för ett annat virus att infektera. Det blev alltså en slags tävling mellan Rhinovirus och influensavirus där klimatet gynnade förkylningsviruset som blockerade influensapandemin H1N1. Sammanfattningsvis drar studien hypotesen om att Rhinoviruset som inträffat efter sommarsemestern kan ha stört spridningen av pandemiska influensan under en period med varmt och fuktigt klimat. Författarna poängterar också att laboratoriedata som stöder denna hypotes är begränsad men att detta fynd kan stimulera fortsatt forskning om huruvida samspelet mellan olika cirkulerande virus kan påverka influensaepidemin (30).

En annan undersökning från Frankrike baserad på klinisk övervakningsdata och laboratoriedata, beskriver spridningen av Rhinovirus, influensavirus H1N1 och RSV virus i Frankrike under säsongen 2009-10 jämfört med förra säsongen 2008-09 (31). Den försenade spridningen av RSV som har observerats i 2009-10 jämfört med 2008-09, tyder på att den tidiga spridningen av pandemiska influensan H1N1 hade en inverkan på RSV-epidemin. Man menade att förekomsten av H1N1-viruset försenade och minskade RSV-viruset medan Rhinoviruset förblev oförändrad. Resultatet visar hur interaktionen mellan RSV och H1N1 kan leda till förändringar i cirkulationsmönstret. Man menar också att det sociala beteendet har spelat en stor roll i detta ovanliga mönster (31).

En annan fransk undersökning från 2010 testade hypotesen om att Rhinovirus kan ha minskat sannolikheten för infektion med H1N1-virus i början av hösten 2009 (32). Man analyserade H1N1-viruset och Rhinoviruset från vecka 36 till vecka 48 från prover som hade skickats till laboratorium för diagnostik. Retrospektiv analys visade ett omvänt förhållande mellan Rhinoviruset och H1N1-viruset. Mellan veckorna 36 och 48 upptäcktes både Rhinovirus och H1N1-virus men inom olika tidsramar. Man såg att Rhinoviruset var vitt spridda under början av september med en topp i slutet av månaden medan H1N1-epidemin började under mitten av oktober och var fortfarande aktiv i slutet av undersökningen. Rhinovirus i ett prov verkade minska sannolikheten för upptäckt av H1N1 i samma prov ($OR = 0,08-0,24$ $p < 0,0001$). Dessa resultat stöder hypotesen att Rhinovirusinfektioner kan ha minskat sannolikheten för H1N1. Denna virala interferens mellan respiratoriska virus kan ha påverkat spridningen av H1N1-virus och försenat influensapandemin i början av hösten i Frankrike (32).

1.4 Problemformulering

Smittskyddsinstitutet i Sverige sammanställer veckovisa rapporter över läget för sjukdomar som exempelvis influensa och RSV, där bland annat antal laboratorieverifierade fall för respektive sjukdom redovisas. Man ser en tendens till att säsongsvariationen för dessa två sjukdomar är omvänd (bilaga 1). RSV-säsongerna verkar vara en ”vartannatårssjukdom”. Säsongerna 2004/05, 2006/07 och 2008/09 inträffade sent och var mildare än säsongerna 2005/06 och 2007/08, som inträffade tidigare och var allvarligare. Jämfört med detta var de allvarligaste säsongerna för influensa 2004/05 och 2008/09. Eftersom senaste säsongen var unik på grund av den pandemiska influensan i höstas kan det vara så att svininfluensan kan ha försenat eller blockerat RSV. Smittskyddsinstitutet vill därför undersöka om olika luftvägsinfektioner möjligtvis kan blockera varandra och har delat med sig av sitt material för att få analyserat siffrorna närmare och på så sätt försöka hitta något som tyder på att hypotesen om blockerande infektioner kan stämma.

2 Syfte

Huvudsyftet med studien är att utifrån rapporterade fall av RSV och influensa typ A, typ B och H1N1 undersöka om virussjukdomar kan blockera varandra, det vill säga att en svår säsong av influensa kan försena och/eller mildra spridningen av RSV i Sverige eller vis versa.

3 Metod

Studien har haft en kvantitativ ansats i form av ekologisk studie som är byggd på redan insamlade data från SMI. Datamaterialet från SMI innehåller veckovisa antal rapporterade fall av influensa av olika slag och RSV mellan åren 2001 till 2010. Influensa och RSV övervakas från och med vecka 40 till och med vecka 20 året därpå. Sammanlagt har 9 säsonger av influensa och RSV studerats.

3.1 Urval och datainsamling

Virussjukdomar inrapporteras till SMI via kliniker och laboratorier runt om i landet som sedan analyseras vidare av SMI för smittspårning och för att förhindra smittspridning (33). Inrapporteringen av influensa till SMI sker genom ett frivilligt rapporteringssystem. Det är frivilligt på grund av att influensa inte är en allmänpliktig sjukdom (34). Däremot gjordes svininfluensan H1N1 till en allmänfarlig och därmed anmälningspliktig sjukdom den 13 maj 2009 för att möjliggöra identifikation av tidiga fall och kontroll av spridningen (33). Frivillig inrapportering av influensa sker via tre områden:

1. *Laboratorierapportering* där mikrobiologiska laboratorier runtomkring i Sverige veckovis inrapporterar till SMI antalet influensadiagnoser (34). Enligt SMI finns det totalt 30 mikrobiologiska laboratorier i Sverige som rapporterar antal positiva prov av influensa liknande fall och RSV varje vecka till SMI. Dessa laboratorier är: Karolinska institutet (Huddinge), Karolinska institutet (Solna), SMI, Uppsala, Eskilstuna, Linköping, Jönköping, Växjö, Kalmar, Karlskrona, Malmö, Kristianstad, Lund, Helsingborg, Halmstad, Göteborg, Uddevalla, Skövde, Borås, Karlstad, Örebro, Västerås, Falun, Gävle, Sundsvall, Östersund, Umeå, Luleå, Gällivare och Visby (3).
2. *Sentinelövervakning* där frivilliga öppenvårdsläkare veckovis inrapporterar hur många patienter som de har behandlat totalt och antalet patienter som har influensaliknande symptom (34).
3. *Sentinelprovtagning* där sentinelenheter och andra liknande kliniker vissa dagar i veckan skickar in näsprover från patienter med misstänkt influensa till SMI för närmare analys (34).

Proceduren i detta arbete har huvudsakligen gått ut på att studera insamlad data från SMI. Data som skulle studeras var antalet rapporterade fall per vecka av influensa av olika typer och RSV.

1. Antal fall av total influensa (från vecka 47, 2001)
2. Antal fall av RSV (från vecka 43, 2001)
3. Antal fall av influensa typ A (från vecka 43, 2003)
4. Antal fall av influensa typ B (från vecka 43, 2003)
5. Antal fall av influensa typ H1N1 (från vecka 20, 2009)

Med hjälp av detta datamaterial sammanställdes data deskriptivt för att belysa i vilken grad de olika virussjukdomarna dvs. RSV och influensa av olika typer påverkar varandra.

3.2 Statistisk analys – bearbetning av data

3.2.1 Korrelationsanalys

För att mäta om det finns något samband mellan olika typer av virusinfektioner valdes korrelationsanalys som statistisk metod. Med hjälp av statistisk korrelationsanalys mäter man styrkan i sambandet mellan två variabler. Detta innebär att man hittar positiva eller negativa samband mellan variablerna. En korrelationsanalys börjar vanligen med att man plottar värdena i ett spridningsdiagram för att kunna belysa sambandet. Talparen framställs som punkter i ett koordinatsystem där ena variabeln anges längs x-axeln och den andra variabeln längs y-axeln (35). Eftersom ingen av variablerna i vårt fall kan betraktas som beroende av det andra spelar det ingen roll vilken av variablerna som sätts till x- respektive y-axeln (35).

I en korrelationsanalys räknar datorn fram en korrelationskoefficient (r). Korrelationskoefficienten är ett mått på det linjära sambandet mellan variablerna och ligger alltid mellan -1 och +1. Ju mer korrelationskoefficienten r kommer bort från noll desto starkare linjärt samband finns det (36). I ett spridningsdiagram är korrelationskoefficienten positiv om en linje genom punkterna lutar uppåt och negativ om linjen lutar neråt. Alltså finns det ett perfekt linjärt samband som är positivt vid +1 (när x ökar så ökar även y) och negativt linjärt samband om korrelationskoefficient ligger vid -1 (när x ökar minskar y). När korrelationskoefficienten r är 0 innebär detta att det inte finns något samband alls (35).

3.2.2 Korrelationsanalys per säsong

Ett problem vid första analysen var att influensasäsongen och RSV-säsongen inträffade nästan samtidigt. Detta gjorde att korrelationerna vid första analysen blev positiva vilket inte är vad SMI är ute efter. Det SMI söker är bevis på att en svår influensasäsong medför en mild RSV-säsong och vice versa, vilket också är huvudsyftet med detta arbete. Istället för att studera den veckovisa variationen tittades det istället på det totala antalet fall per säsong, dvs. samtliga rapporterade fall summerades från vecka 40 till och med vecka 20 året därpå vid andra analysförsöket (tabell 1).

Tabell 1. Summerade antal fall per säsong av respektive virustyp

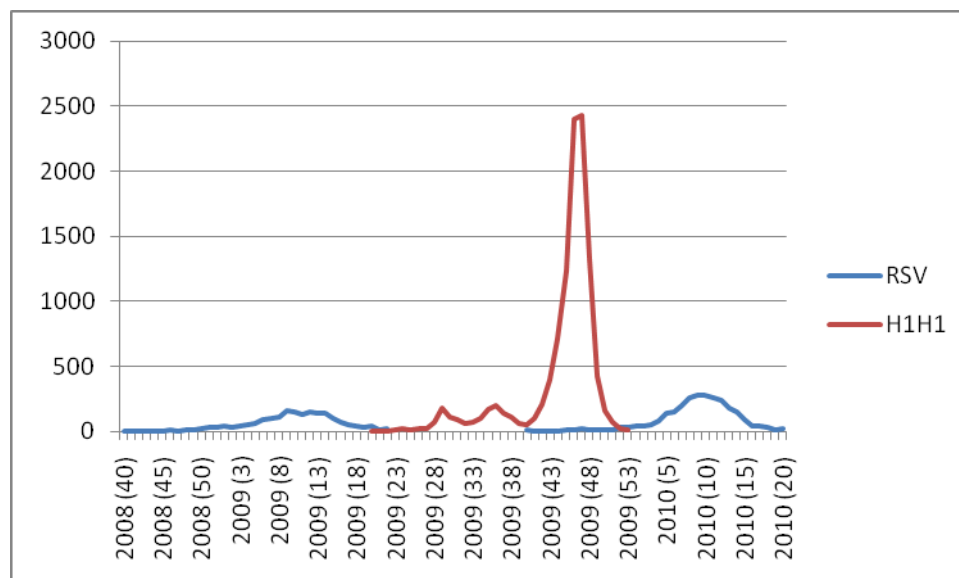
År/Vecka	Antal fall av total influensa	Antal fall av RSV	Antal fall av influensa A	Antal fall av influensa B
2001/2002 (v40-20)	1526	1328	0	0
2002/2003 (v40-20)	554	1091	0	0
2003/2004 (v40-20)	1590	1554	1578	12
2004/2005 (v40-20)	2018	826	1801	215
2005/2006 (v40-20)	909	2626	442	462
2006/2007 (v40-20)	1372	968	1351	21
2007/2008 (v40-20)	1247	2751	466	780
2008/2009 (v40-20)	2048	1835	1923	128
2009/2010 (v40-20)	320	2728	173	147

För att kunna göra en jämförelse mellan variablerna influensa A och B och RSV exkluderades två säsonger 2001/2002 och 2002/2003. Detta på grund av att dessa säsonger inte hade några fall av influensa A och B. Istället började analysen från säsong 2003/2004 till 2009/2010. För RSV och den totala influensan användes nio säsonger, dvs. alla säsonger från 2001/2002 till 2009/2010 eftersom alla säsonger hade fall av RSV och total influensa. Därefter jämfördes RSV separat med samtliga fall av influensa. Influensa H1N1 uteslöts vid denna analys eftersom det rörde sig om endast en säsong.

Anledningen till att det inte finns uppgifter för influensa A och B innan 2003 är att man inte undersökte skillnaden då. De influensasiffror som finns innan dess är sammanslagna siffror för typ A och B. H1N1, däremot, är ett helt nytt virus som dök upp i Mexico 2009 och sedan snabbt spreds över hela världen.

3.2.3 Korrelationsanalys per vecka

Antal RSV fall jämfördes med antal H1N1 fall veckovis från 2008 (v40) till 2010 (v20) eftersom det bara rörde sig om en säsong (figur 1). Med just en säsong gick det inte att jämföra summerade värden. Varför denna säsong blev lång beror på pandemin. Normalt övervakas bara influensa och RSV från och med vecka 40 till och med vecka 20 året därpå, men fjolåret var speciellt på grund av svininfluensan. Därför beslöt SMI att övervaka både H1N1 och den vanliga säsongsinfluensan hela sommaren (3).



Figur 1. Antal fall av RSV och H1N1 per vecka

3.2.4 Analysprocessen i SPSS

Statistisk analys gjordes med statistikprogrammet SPSS. Innan analysen påbörjades konverterades excelfilen till SPSS programmet. Dock fylldes tomma rutor med noll för att SPSS skulle kunna läsa av det.

Sambanden analyserades med hjälp av bivariat korrelationsanalys. Ett sådant tillvägagångssätt skulle vara bäst i vårt fall då vi är intresserade av förhållandet mellan två variabler. Eftersom variablerna inte är normalfördelade användes ett ickeparametrisk test Spearman. Då vi endast är intresserad av ett utfall i ena riktningen (negativt samband - då x ökar minskar y) användes ensidigt test (one-tailed test) (37). Slutligen gjordes en grafisk illustration av korrelationen mellan variablerna. För att kunna förtydliga sambandet användes en rät linje bland punktsvärmen (36).

3.2.5 Hypotesprövning

Hypotesprövning innebär att man sätter upp en hypotes om utfallet av försöket som sedan skall förkastas eller accepteras. När man gör en hypotesprövning sätter man upp en s.k. nollhypotes. Detta är den hypotes som man vill förkasta. Nollhypotes betyder att det inte finns någon effekt eller skillnad. Man måste också sätta upp en mothypotes som betyder att det finns en effekt eller skillnad. Om den beräknade skillnaden från stickprovet, i vårt fall datamaterialet från SMI, är tillräckligt stor över en viss gräns, förkastar vi hypotesen eftersom skillnaden är signifikant. Därmed hävdar vi att skillnaden finns även i populationen som stickprovet är draget ifrån (35). Däremot kan vi inte vara 100 % säkra på att vår slutsats är korrekt. Därför måste vi beräkna risken att dra fel slutsats vid varje försök (38). Den principiella gången vid en hypotesprövning är;

1. Nollhypotesen. I vårt fall är nollhypotesen att virussjukdomar *inte kan* blockera varandra, det vill säga att en svår säsong av influensa inte kan försena eller mildra spridningen av RSV. Det finns helt enkelt inget samband. Vår tanke i fortsättningen utgår från att nollhypotesen gäller till slutet av hypotesprövningen. Efter analysen drar vi en slutsats utifrån försöket, det vill säga om vi accepterar nollhypotesen eller förkastar den.
2. Mothypotesen. I vårt fall är mothypotesen att virussjukdomar *möjligen kan* blockera varandra, det vill säga att en svår säsong av influensa eventuellt kan försena eller mildra spridningen av RSV. Det finns alltså ett samband. Mothypotesen kan vara tvåsidig eller ensidig (38), i vårt fall är den ensidig.
3. Signifikansnivå. När man gör en hypotesprövning måste man alltid räkna med en viss risk att dra fel slutsats, till exempel förkasta nollhypotesen när det inte finns en effekt eller skillnad. Sannolikheten för detta kallas för signifikansnivå, dvs. sannolikheten att förkasta nollhypotesen då den är sann (35). Traditionella nivåer är: 1 % (0,01), 5 % (0,05) och 10 % (0,10). Om signifikansnivån ändras från 5 % till 1 % innebär detta att vi minskar risken att ha fel, det vill säga att felaktigt påstå att de finns en effekt eller skillnad. Detta betyder också att vi ökar kraven på vårt undersökningsresultat. Därefter anges p-värdet (sannolikheten) som resultat. Om detta p-värde är mindre än signifikansnivån 0,05 kan vi förkasta nollhypotesen (38). Då gäller mothypotesen. I detta arbete har signifikansnivån 5 % använts.
4. Testmått. I vårt fall är testmättet korrelationskoefficienten som kan uttala sig om ett möjligt samband eller ej.

3.3 Etiska överväganden

Etiska överväganden är ett krav som ställs på alla vetenskapliga studier (39), men eftersom detta är en ekologisk studie baserad på insamlad data från SMI, med enbart antal rapporterade fall av influensa och RSV, finns det ingen risk för att enskilda individer ska kunna identifieras. Det analyserade datamaterialet är etiskt försvarbart.

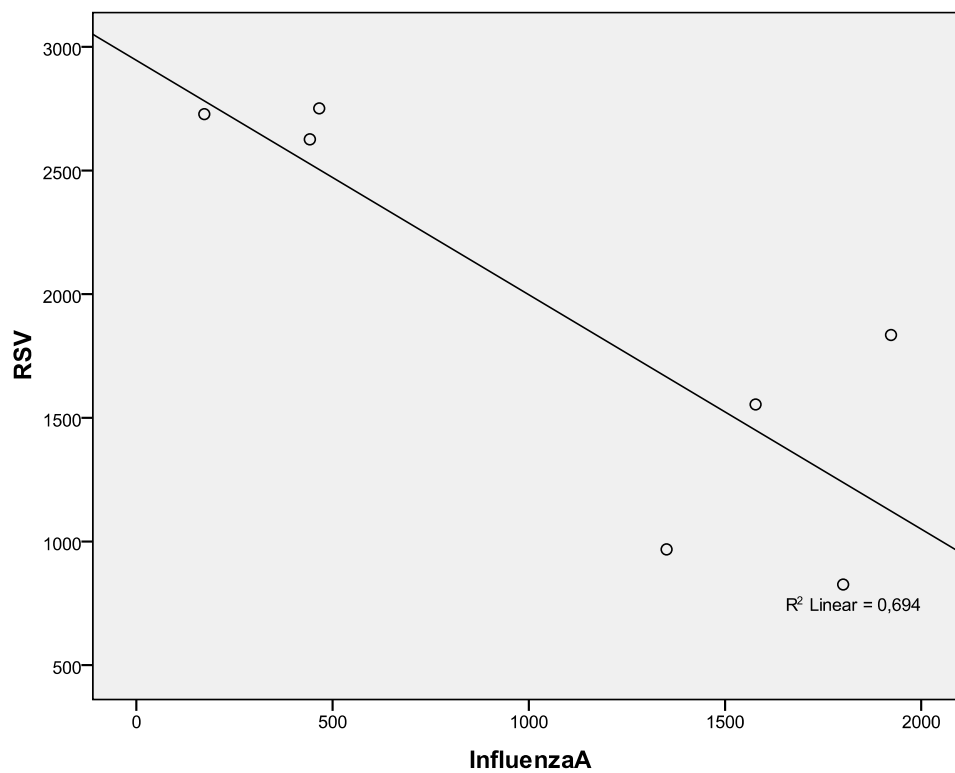
4 Resultat

Resultatet av korrelationsanalysen redogörs mellan RSV och de olika influensatyperna A, B, H1N1 och totala antalet influensa. RSV jämförs separat med samtliga fall av influensa för att underlätta uppfattningen av ett möjligt negativt samband dvs. en blockering. Vid negativt linjärt samband ligger korrelationskoefficient vid -1 vilket innebär att när variabeln x ökar minskar variabeln y (38). Det vi söker är bevis på att en svår influensasäsong medför en mild RSV-säsong och vice versa. Därefter illustreras sambandet mellan variablerna genom att plotta värdena i ett spridningsdiagram.

I bilaga 1 finns det ett diagram från SMI som visar hur influensan, RSV och H1N1 växlar över tiden. Vi ser en tydlig tendens av att RSV uppvisar under åren 2004 till 2009 ett cykliskt ”vartannatårsbeteende” fram till uppkomsten av H1N1 (se bilaga 1). Vi ska se om samma tendens syns i resultatet av korrelationsanalysen som utförs på detta arbete.

4.1. RSV och Influensa A (antal fall per säsong)

Sambandet mellan RSV och influensa A visade en korrelation på -0,643. I vårt fall kan vi inte påstå att det finns ett negativt samband med 95 % säkerhet då p-värdet hamnade strax över 0,05 men sambandet är ändå ganska starkt, 94 % ($1 - 0,06 = 0,94$). Det negativa sambandet mellan RSV och influensa A är inte statistisk signifikant men ändå ganska stark för en möjlig blockering mellan RSV och influensa A.

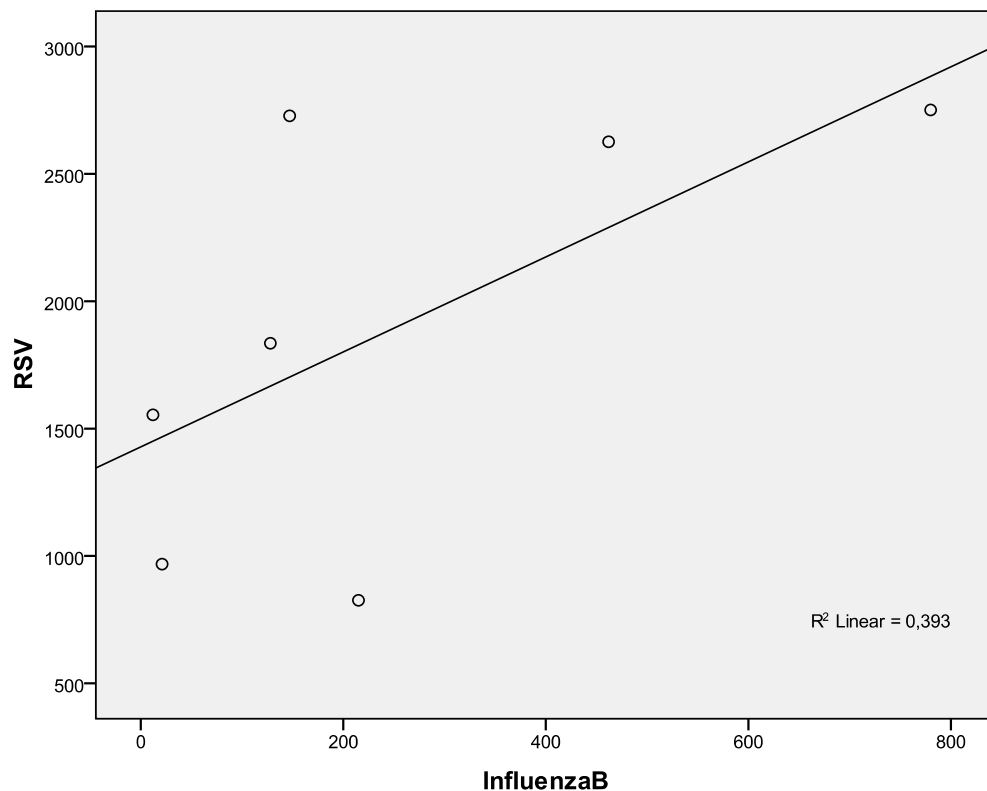


Figur 2. Spridningsdiagram för antal fall av RSV och antal fall av influensa A per säsong.

På spridningsdiagrammet (figur 2) kan vi se att det finns ett negativt samband dvs. en negativ korrelation eftersom regressionslinjen lutar neråt. Ju fler fall av influensa A desto mindre fall av RSV.

4.2 RSV och Influenza B (antal fall per säsong)

Enligt korrelationsanalysen mellan RSV och influensa B finns det en positiv samband (korrelationskoefficient 0,536). Detta samband är inte statistisk signifikant eftersom p-värdet är större än 0,05 (p-värdet är 0,108). Slutsatsen om att influensa B kan blockera RSV eller vice versa kan inte dras i detta fall eftersom den statistiska säkerheten är för låg 89 % för att dra en sådan slutsats ($1-0,108=0,892$).

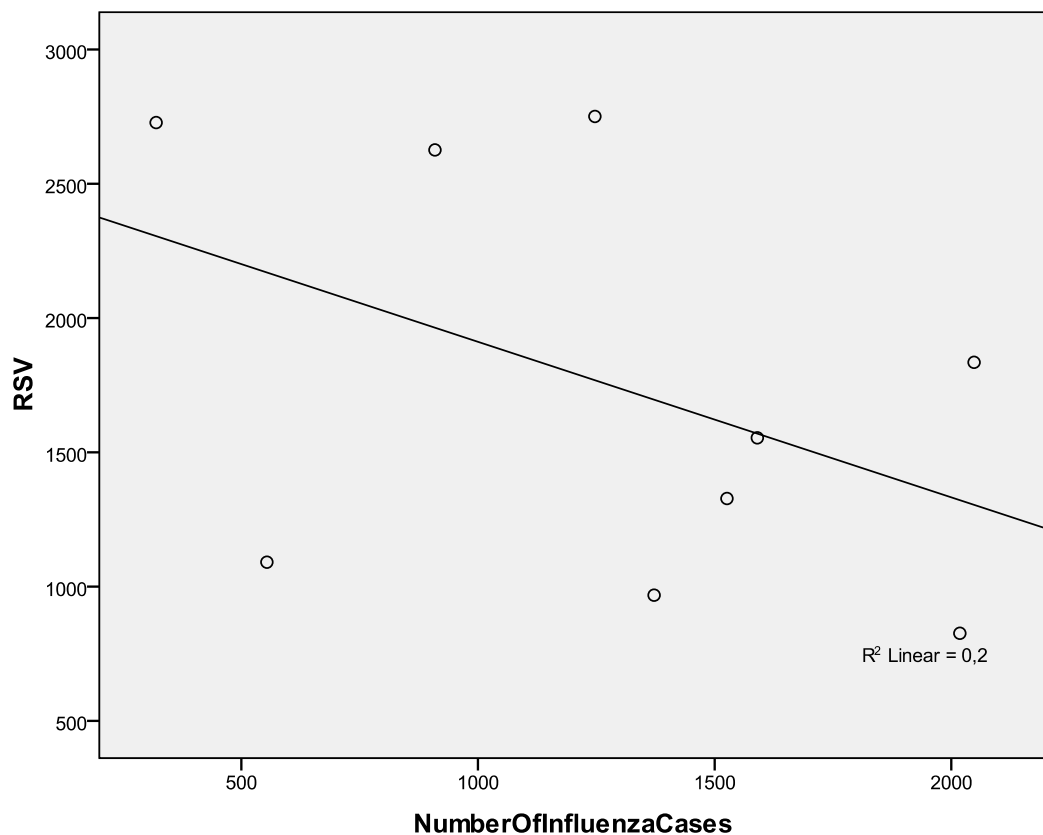


Figur 3. Spridningsdiagram för antal fall av RSV och antal fall av influensa B per säsong.

I spridningsdiagrammet ovan (figur 3) kan vi se att den räta linjen lutar uppåt vilket innebär ett positiv samband dvs. en positiv korrelation mellan RSV och influensa B (35). När Influenza B ökar så ökar även RSV. Vi ser också att den räta linjen inte är speciellt anpassad till punktsvärmen vilket innebär att korrelationen är låg (korrelationskoefficient = 0,536) (36).

4.3 RSV och Totalt antal fall av influensa (antal fall per säsong)

Korrelationsanalysen för RSV och det totala antalet influensa visar att det finns ett negativt samband mellan variablerna (korrelationskoefficient $-0,383$) men att detta inte är statistisk signifikant eftersom p-värdet är större än $0,05$ (p-värdet $0,154$). Möjligheten om att den totala influensan kan blockera RSV eller vice versa kan inte heller dras i detta fall eftersom den statistiska säkerheten är för låg 85% för att dra en sådan slutsats ($1 - 0,154 = 0,846 \approx 0,85$).

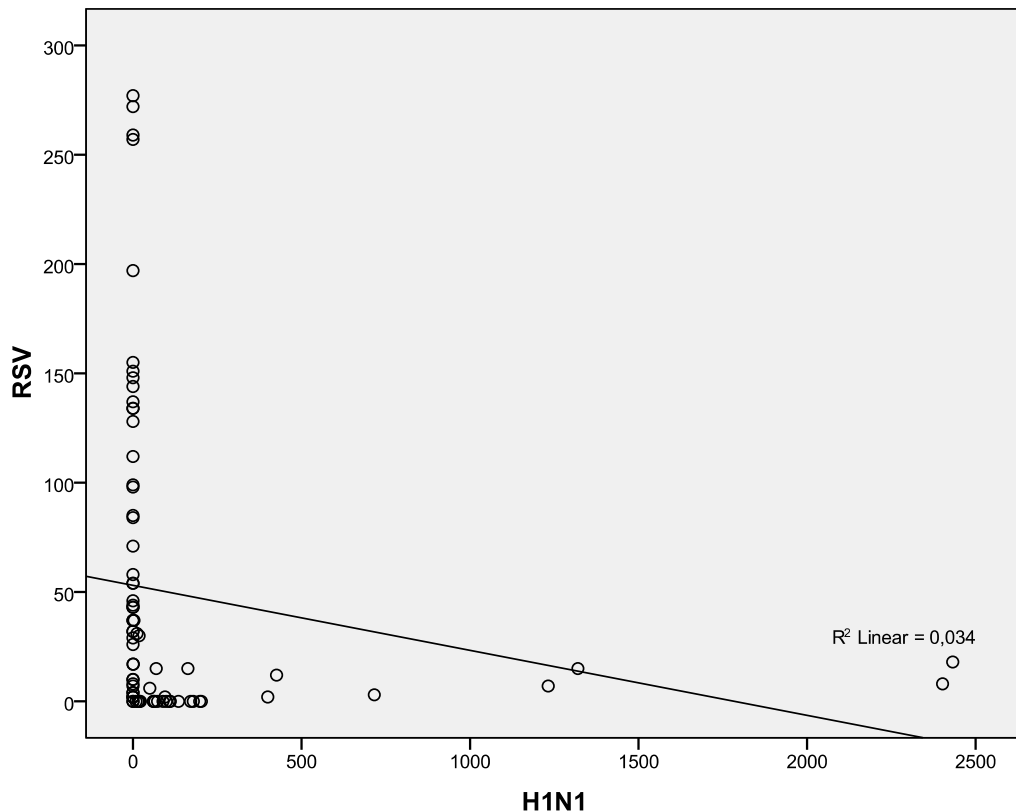


Figur 4. Spridningsdiagram för antal fall av RSV och totalt antal fall av influensa per säsong.

Den räta linjen genom punktsvärmen som lutar neråt i spridningsdiagrammet (figur 4) visar att det råder ett negativt samband mellan variablerna dvs. en negativ korrelation (35). När antalet fall av den totala influensan ökar minskar antalet fall av RSV. Den räta linjen är inte heller speciellt anpassad till punktsvärmen eftersom korrelationen är låg (korrelationskoefficient $= -0,383$) (36).

4.4 RSV och Influenza H1N1 (antal fall per vecka)

Korrelationsanalysen för RSV och H1N1 visar en korrelationskoefficient på $-0,0631$. Vi kan med 99 % säkerhet påstå att det finns en negativ korrelation mellan RSV och svininfluensan H1N1 och detta är statistiskt signifikant. Eftersom p-värdet är mindre än 0,01 kan vi förkasta nollhypotesen på signifikansnivån 1 % och hävda att en svår säsong av influensa möjligtvis kan försena och/eller mildra spridningen av RSV i Sverige.



Figur 5. Spridningsdiagram för antal fall av RSV och antal fall av H1N1 per vecka.

Spridningsdiagrammet (figur 5) visar ett negativ samband mellan för svininfluensan H1N1 och RSV. När antalet fall av H1N1 ökar minskar antalet fall av RSV.

4.5 Sammanfattning av resultatet

Tabell 7. Sammanfattning av resultatet för korrelationsanalysen

	RSV/Influens a A	RSV/Influens a B	RSV/Totalt influenza	RSV/Influens a H1N1
Korrelationskoefficient	– 0,643	0,536	– 0,383	– 0,631**
Samband	Negativ samband	Positiv samband	Negativ samband	Negativ samband
Erhållet P-värde	0,060 (>0,05)	0,108 (>0,05)	0,154 (>0,05)	0,000 (<0,05)
Hypotesprövning	Förkasta mothypotesen	Förkasta mothypotesen	Förkasta mothypotesen	Förkasta nollhypotesen

Av korrelationsanalysen mellan RSV och influensa A framgick det en korrelation på – 0,643 vilket innebär ett negativt samband. Eftersom p-värdet blev större än 0,05 förkastas mothypotesen och nollhypotesen gäller.

Korrelationsanalysen av RSV och influensa B blev positivt men ändå inte statistisk signifikant då p-värdet hamnade över 0,05. Till följd av detta förkastat mothypotesen och nollhypotesen gäller.

Korrelationen mellan RSV och den totala influensan blev negativ men dock icke signifikant då p-värdet också här hamnade över 0,05. Mothypotesen förkastas.

Utfallet av korrelationsanalysen mellan RSV och H1N1 hade däremot ett negativt samband som blev signifikant med p-värdet 0,000. Därmed kan nollhypotesen förkastas och mothypotesen gäller.

5 Diskussion

5.1 Metoddiskussion

5.1.1 *Datainsamlingsmetod och urval*

Eftersom datamaterialet som användes i denna studie var redan insamlat av SMI har det sparat mycket tid vilket kan ses som en styrka i datainsamlingsmetoden. Då materialet fanns redan färdigt att använda har bekantskap med datamaterialet på ett tidigt skede kunnat göras. Detta gjorde att mer tid lades ner på analysdelen istället. En möjlig nackdel med redan insamlad data är att materialet redan är utarbetat och inte går att påverka. Å andra sidan om datainsamlingen hade varit tvunget att samlas in på egen hand hade tiden inte räckt till att genomföra denna studie.

En annan styrka med datainsamlingsmetoden i denna studie är att datainsamlingen dessutom genomfördes av Smittskyddsinstitutet vilket i sig skänker både styrka, trovärdighet och hög validitet till datainsamlingen. Smittskyddsinstitutet är en nationell expertmyndighet som har till uppgift att övervaka det epidemiologiska läget i landet när det gäller smittsamma sjukdomar bland människor och främja skyddet mot dessa sjukdomar.

Inga persondata utom ålder rapporteras vid inrapportering av influensa (3). Detta minskar risken för att enskilda individer kan identifieras och därmed gör urvalet etiskt försvarbart. Datamaterialet som överlämnats från SMI tillhandahölls i form av en excelfil för att analysera redan givna variabler. I excelfilen finns inga personnummer, namn, eller bakgrund inskrivna. På detta sätt skyddas patienternas konfidentialitet ur ett etiskt perspektiv vilket också är en styrka i datamaterialet.

Något som kan ses som svaghet med urval och datainsamling i denna studie är att SMI får data från ett antal kliniska laboratorier runt om i landet där inrapporteringen är frivilligt, så det kan mycket väl hända att många fall inte kommer till SMI:s kännedom. Eftersom det bara är antal bekräftade fall som rapporteras så vet man inte exakt hur många som söker sjukvård vid en luftvägsinfektion. Enligt SMI vet man att mellan 1 % och 1.5 % av alla som besöker läkare har så kallad ILS (influenسالiknande sjukdom), men däremot vet man fortfarande inte hur många de influensasjuka som besöker läkare (3). Detta väcker frågan om resultatet från korrelationsanalysen kan överföras till resten av populationen? Trots detta urvalsproblem tycker SMI ändå att datainsamlingen ger en relativt god bild av smittläget i landet vilket kan ses som en styrka i sig.

5.1.2 *Statistisk korrelationsanalys*

Korrelationsanalys har varit ett bra verktyg för att mäta sambandet mellan RSV och samtliga typer av influensa. Dock kan den vara otillräcklig också. Ett problem med korrelationsanalyser är att den inte fokuserar på orsak och verkan utan fastställer bara att det finns ett linjärt samband mellan variablerna som korreleras.

Ett annat problem med korrelationsanalyser är att man aldrig kan bevisa något till hundra procent. Man kan bara anta saker på sannolika grunder. I ekologiska studier kan man

inte ta reda på den riktiga anledningen till ett utfall, dvs. orsakssambandet. Därför är det viktigt med att inte nöja sig med en hög negativ eller positiv korrelation, i vårt fall negativ korrelation, och dra alltför säkra slutsatser. En tredje faktor kan mycket väl ha påverkat utfallet utan att vi vet om det.

En möjlig styrka i valet av korrelationsanalys i detta arbete är att den endast kan hjälpa oss att ta reda på hur rimligt det är med hjälp av statistiken att vår teori, kan olika virus-sjukdomar kan blockera varandra, inte beror på ett slumpartat samband. Detta är inte det samma som att påstå att vår teori skulle vara sant. Däremot bevisa att det inte är slumpen som har orsakat utfallet. Vi kan inte påstå att vi har rätt med en hög korrelation men däremot kan vi påstå att vår teori inte emotsägs av statistiken.

En annan svaghet med denna studie är att endast korrelationsanalys har använts som analysmetod. För att se om samma resultat erhålls vid andra analystillfällen skulle det vara ett plus att undersöka sambandet med andra alternativa statistiska metoder också, t.ex. linjär regressionsanalys.

5.1.3 Praktiska faktorer som kan ha påverkat resultatet

En möjlig faktor som kan ha påverkat resultatet kan vara tillvägagångssättet vid analysen. Att analysera siffrorna säsongvis och hålla H1N1 utanför genom att analysera den veckovis var kanske inte det mest korrekta tillvägagångssättet att analysera siffrorna på. Det kanske möjligtvis fanns andra alternativ som skulle ha påverkat resultatet bättre. Varför H1N1 hölls utanför beror på att det var en speciell situation och därför inte gick att dra några bestämda slutsatser.

Det fanns bara en säsong att tillgå för H1N1. Korrelationsanalys just av en säsong kan ha orsakat att sambandet blev negativ och signifikant enbart för att RSV och H1N1 inträffade vid olika tidpunkter. Detta behöver inte betyda att H1N1 blockerade RSV utan kan mycket väl också ha varit en slump.

Något annat som också skulle kunna påverka resultatet är att vi endast hade 7 säsonger att tillgå. Ju större stickprov, ju större möjlighet att se signifikanta skillnader. I vårt fall är stickprovet 7 då vi gjort om alla observationer per säsong till en siffra. Hade vi haft många fler säsonger hade möjligheten att se signifikanta skillnader varit större. Slumpfelen skulle ha spelat mindre roll om stickprovet hade varit större. Detta gäller också för korrelationsanalysen som gjordes veckovis mellan RSV och H1N1. Här hade vi bara en säsong att tillgå. Skulle vi ha analyserat H1N1 säsongvis med flera säsonger skulle vi möjligtvis dra en säkrare slutsats och slumpen hade spelat mindre roll.

5.1.4 Reliabilitet och Validitet

Reliabilitet innebär att man får samma resultat varje gång man mäter med samma mätinstrument (40). Eftersom det är samma siffror som analyseras blir utfallet det samma vid upprepade statistiska analyser. I detta arbete har istället utfallen av korrelationsana-

lysen jämförts med tidsseriefiguren från SMI vilket har visat samma resultat. Detta tyder på god reliabilitet.

Studiens reliabilitet skulle ha kunnat höjas ytterligare om flera personer hade studerade samma problem och genomförde samma test för att se om olika virussjukdomar möjligtvis blockerade varandra. Studier med detta problemområde var nästan omöjligt att hitta eftersom ämnet blockerade virussjukdomar är ganska nytt. Det var inte förrän år 2009 som man upptäckte att olika virussjukdomar möjligtvis kunde blockera varandra. Validitet innebär att man mäter rätt sak (40). Data från SMI anger säker och noggrann uppgift vilket tyder på hög validitet. I detta arbete har också en detaljerad metodbeskrivning och metoddiskussion presenterats för att höja validiteten ytterligare. Något som kan ha påverkat validiteten på denna studie kan möjligtvis vara urvalet där laboratorieverifierade influensafall anmäls frivilligt till SMI.

5.2 Resultatdiskussion

Enligt sammanfattningen i tabell 7, är det negativa sambandet mellan RSV och influensa A inte statistisk signifikant (p -värdet = 0,06), men ändå ganska hög för en möjlig blockering mellan RSV och influensa A, 94 % ($1 - 0,06 = 0,94$). Tittar man på spridningsdiagrammet (figur 1) så verkar det som att de säsonger det blir ett stort utbrott av influensa A kommer RSV efteråt och är mildare och då RSV-säsongen är svår blir det omvänt. Samma tendens syns också tydligt i tidsseriefiguren (bilaga 1).

Den positiva korrelationen mellan RSV och influensa B däremot var oväntad men den var inte statistisk signifikant vilket gör den oviktig utifrån mitt syfte. En möjlig förklaring till varför det blev ett positivt samband kan vara att influensa B sammanträffar med RSV vid samma tidpunkt under varje säsong förutom år 2005/2006 där RSV inträffar före influensa B.

När det gäller RSV och den totala influensan hade det dock räckt med att redovisa korrelationen separat för influensa A och influensa B eftersom det inte finns någon anledning att slå ihop dem då A och B verkar integrera olika med RSV. Eftersom det användes nio säsonger vid denna analys fick den ändå vara med i analysen för jämförelsens skull.

Utfallet av korrelationsanalysen mellan RSV och svininfluensan H1N1 kom att vara ett kraftigt negativt korrelation som blev signifikant, $p > 0,001$. I vårt fall bör vi vara försiktiga med att dra för stora slutsatser när det gäller svininfluensan eftersom vi bara har en säsong att tillgå. Att korrelationen blev signifikant negativ kan också betyda att H1N1-utbrottet inträffade vid en annan tidpunkt än RSV, vilket kan vara ett sammanträffande och behöver inte tyda nödvändigtvis på att den ena skyddade för den andra. Dessutom, enligt SMI, minskade i stort sett samtliga virussjukdomar den senaste säsongen, möjligtvis på grund av förbättrad handhygien (3).

5.2.1 Teoretiska faktorer som kan ha påverkat resultatet

En tänkbar faktor som kan ha påverkat resultat är en ”tredjefaktor” till exempel förbättrad handhygien. Förbättrad handhygien kan minska risken att dabbas av olika virusinfektioner och därmed medföra att mindre fall rapporteras till SMI. Förbättrade rutiner för handhygien kan förklara varför vissa virussjukdomar minskade den senaste säsongen i samband med svininfluensan då människor var mer försiktiga pga. pandemin och tvättade händerna oftare (3).

Studier har också visat att äldre kan vara immun mot svininfluensan H1N1 (31). Det har visat sig att bara en mycket liten del av de smittade är över 65 år. Dem flesta som drabbades var barn och unga. En trolig förklaring kan vara att äldre någon gång under sina liv utsattes för virus som liknar svininfluensan och därmed utvecklat antikroppar som skyddar dem från att bli sjuka (20). Ungefär 17 % av den svenska befolkningen är 65 år och äldre (41), vilket är en ganska stor andel som eventuellt är immun mot vissa virussjukdomar. Detta kan också förklara varför vissa fall av virussjukdomar minskade i samband med pandemin och därmed kan ha påverkat resultatet.

Tidigare och nya influensavaccinationer kan också ha påverkat utvecklingen av antikroppar mot virussjukdomar, vilket också har kunnat påverka utfallet i resultatet.

En sista tänkbar faktor som kan ha påverkat resultatet av korrelationsanalysen är att det kanske finns människor med influensaliknande sjukdom som inte har besökt någon läkare och därmed inte kommit till SMI's vetenskap (3). Det gick tyvärr inte att hitta information om hur omfattande denna grupp skulle kunna vara.

5.2.2 Folkhälsovetenskaplig relevans

Epidemier och pandemier har en folkhälsovetenskaplig relevans då de påverkar samhället i form av massinsjuknande, utebliven arbetskraftsproduktivitet och ökad belastning inom vården (11-12). Uppsatsens syfte kan förknippas med nationella folkhälsomålet ”skydd mot smittspridning” då tidigare studier har visat att blockerade virussjukdomar har en viss skyddande effekt där man dels undgår att bli smittad två gånger och dels sparar mer tid för vaccin (2, 30-32). Insatser för att förebygga smittspridning är en del av folkhälsoarbetet och därför ett viktigt inslag för att vidta åtgärder.

En världsomfattande pandemi får alltid stora sociala effekter på samhället som går utöver det rent medicinska. Därför är det vara viktigt att vidta åtgärder som kan medföra att smittspridningen går långsammare och därmed få belastningen på sjukvården och samhället att minska. En fördröjd smittspridning kan nämligen minska antalet sjuka personer, utebliven arbetskraftsproduktivitet, belastningen på sjukvården och ge tid för utveckling av vaccin. Detta kan genomföras med medicinska åtgärder som vaccination men också med icke-medicinska åtgärder som kartläggning, modellering och prognostisering av hur influensa sprider sig.

Med hjälp av icke-medicinska åtgärder som begränsar smittspridningen kan epidemikurvan förändras så att kurvans topp förskjuts, senarelägs och utjämnas.

Därmed kan totala antalet personer som insjuknar under pandemisk influensa minska men också belastningen på samhället, främst sjukvården, genom att maximala andelen sjuka vid ett givet tillfälle minskar och att tiden för förberedelser exempelvis utveckling av vaccin ökar.

5.2.3 Åtgärder

Det behövs flera epidemiologiska undersökningar på detta område eftersom det är ett viktigt inslag för bekämpningen av influensa. Modeller och prognostisering av hur influensa sprider sig är betydelsefullt för ett rationellt beslutsfattande för hur man kan hantera framtida epidemier och pandemier. Uppgifter från liknande studier som denna kan spegla effekterna av virala störningar som eventuellt kan rädda liv i framtiden.

Tack vare tidigare studier har man upptäckt tre välkända element som kan begränsa spridningen av influensa: befolkningens immunitet, klimat och socialt beteende. Den äldre befolkningen som redan har exponerats för ett visst influensavirus har visat högre nivåer av immunitet vid framtida utbrott av samma eller mycket liknande influensavirus. Dessa människor drabbades inte lika hårt av den pandemiska influensan år 2009 eftersom de hade drabbats av ett liknande virus tidigare i sina liv. Studier har också visat att klimatet kan ha en skyddande effekt mot influensan. Epidemiologen Annika Linde har påvisat att det kan ha varit vårt vanligaste förkylningsvirus, Rhinovirus, som hindrade en omfattande smittspridning av svininfluensan H1N1 i september 2009. Klimatet hade gynnat förkylningsviruset som därmed besegrade influensan. Rhinoviruset sprids även i varmt väder och ger luftvägsinfektioner några veckor efter skolstarten. Socialt beteende som förbättrade rutiner för handhygien kan också ha haft en viss bromsande effekt på smittspridningen av influensa. Blockerande virussjukdomar kan på samma sätt ses som ett fjärde skyddande element eftersom de kan spara tid.

6 Slutsats

Trots att det bara rörde sig om sju säsonger blir det ändå en ganska stark korrelation på gränsen signifikant mellan influensa A och RSV. Av detta skulle man kunna dra slutsatsen att influensa A och RSV möjligen kan ha en skyddande effekt på varandra. Sambandet är dock endast statistiskt så det kan finnas en annan förklaring dvs. orsakssamband men det är ändå den mest naturliga tolkningen. Korrelationen mellan influensa B och RSV visade sig bli positiv men icke signifikant vilket gör den obetydlig. Liksom influensa B, är också den totala influensan meningslös då resultatet även här inte blev signifikant. Utfallet för H1N1 och RSV däremot blev kraftigt negativ korrelation men eftersom analysen baserades på just en säsong gjorde att det inte vågades dra en säker slutsats.

Huruvida virussjukdomar blockerar varandra är ett diffust ämne vilket gör det svårt att dra en säker slutsats utifrån resultatet. Ett intressant fynd i denna studie har kommit att vara att det inte finns tillräckligt med statistiskt stöd för att påstå att olika virussjukdomar kan blockera varandra men ändå statistiskt nära för en möjlig blockering. Därför skulle det vara spännande att se flera studier på detta område för att kunna få en klarare bild av huruvida virussjukdomar blockerar varandra och därmed uppfinna ett nytt sätt att bekämpa epidemier och pandemier.

Huvudsyftet med forskningen inom influensaområdet har så långt varit att hindra en tänkbar influensaepidemi eller pandemi. Den potentiella H5N1-pandemin (fågelinfluensan) och H1N1-pandemin (svininfluensan) har medfört en enorm ökning av forskning på influensaområdet med fokus på virusets genetik för att skapa vaccin som kan bota sjukdomen. Däremot finns det knappa undersökningar om huruvida olika virussjukdomar blockerar varandra. Utöver det medicinska är icke-medicinska åtgärder minst lika betydelsefullt för bekämpning av världsomfattande pandemier som har stora effekter på människors hälsa, sjukvården och samhället. Därför är det ytterst viktigt med icke-medicinska åtgärder som kartläggning, modellering och prognostisering av hur influensa sprider sig.

Referenser

1. Smittskyddsinstitutet (2009). *Ordlista*. Hämtat från WWW 2010-05-07, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/amnesomraden/vaccinationer/ordlista/>.
2. International Society for Infectious Diseases (2009). *Common cold may hold off swine flu*. Hämtad från WWW 17-04-2010, http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:339426359905308::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1004,80130.
3. Andersson M. Smittskyddsinstitutet. Stockholm. 2010.
4. Smittskyddsinstitutet. *Handläggning av RSV-infektioner*. 2000.
5. Smittskyddsinstitutet. *Om SMI*. Hämtad från WWW 2010-05-20, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/om-smi/>.
6. Baron S. Viral Interference and Interferon Medical microbiology; 1996.
7. Nationalencyklopedin (2010). Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.ne.se/who>.
8. Smittskyddsinstitutet (2010). *Sjukdomsinformation om förkylning*. Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/forkylning/>.
9. Greer RM, McErlean P, Arden KE, Faux CE, Nitsche A, Lambert SB, et al. Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections? *J Clin Virol*. 2009 May;45(1):10-5.
10. Socialstyrelsen. *Bredskapsplanering för en pandemisk influensa - Kunskapsunderlag om antivirala läkemedel mot influensa*, 2005.
11. World Health Organization (2010) *Influenza*. Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.euro.who.int/influenza>.
12. Socialstyrelsen. *Nationell plan för pandemisk influensa - med underlag för regional och lokal planering*, 2009.
13. Jennings R, Read RC. *Influenza in practice*. London: Royal Society of Medicine Press; 2002.
14. Smittskyddsinstitutet. *Representativitet av sentinelprovtagning för övervakning av influensa i Sverige*, 2009.
15. World Health Organization (2010). *Influenza (Seasonal)*. Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.

16. Socialstyrelsen. *Influensa - strategier för prevention och kontroll*, 2009.
17. Flu.se - influensaguiden (2007). *Olika typer av influensavirus*. Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.flu.se/sjukvaard/om-influensa/en-virussjukdom/>.
18. World Health Organization (2008). *Influenza*. Hämtad från WWW 2010-06-20, http://www.euro.who.int/influenza/20080618_7.
19. Smittskyddsinstitutet (2010). *Sjukdomsinformation om Den nya influensan A(H1N1)*. Hämtad från WWW 2010-06-20, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/den-nya-influensan-ah1n1/>.
20. World Health Organization (2010). *Pandemic (H1N1) 2009*. Hämtad från WWW 2010-06-25, <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>.
21. Bergquist IUC. *Den nya pandemiinflusansen A/H1N1. Antivirala medel för det initiala skedet – vaccin begränsar effekterna på sikt*. Läkartidningen. 2009.
22. Nationalencyklopedin (2010). *Epidemi*. Hämtad ifrån WWW 2010-06-25, <http://www.ne.se/epidemi>.
23. World Health Organization (2010) Hämtad från WWW 2010-06-25, http://www.euro.who.int/influenza/20080618_1.
24. Nationalencyklopedin (2010). *Pandemi*. Hämtad ifrån WWW 2010-06-25, <http://www.ne.se/lang/pandemi>.
25. Flu.se - influensaguiden (2007). *Epidemi - Pandemi*. Hämtad från WWW 2010-06-25, <http://www.flu.se/sjukvaard/om-influensa/epidemi-pandemi/>.
26. World Health Organization (2010). Hämtad från WWW 2010-06-25, http://www.euro.who.int/influenza/20080618_20.
27. Elgh F. Influensapandemiers påverkan på samhället: Socialstyrelsen, 2007.
28. Socialstyrelsen (2010). *Vaccination*. Hämtad från WWW 2010-06-25, <http://www.socialstyrelsen.se/smittskydd/vaccination>.
29. Smittskyddsinstitutet (2010). *Sjukdomsinformation om respiratory syncytial virus (RSV)*. Hämtad från WWW 2010-06-25, <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/respiratory-syncytial-virus/>.
30. Linde A, Rotzen-Ostlund M, Zwegyberg-Wirgart B, Rubinova S, Brytting M. Does viral interference affect spread of influenza? *Euro Surveill*. 2009;14(40).
31. Casalegno JS, Ottmann M, Bouscambert-Duchamp M, Valette M, Morfin F, Lina B. Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernant

respiratory virus epidemics, France, 2009. Euro Surveill. 2010;15(6).

32. Casalegno JS, Ottmann M, Duchamp MB, Escuret V, Billaud G, Frobert E, et al. Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. Clin Microbiol Infect. 2010 Apr;16(4):326-9.

33. Smittskyddsinstitutet (2010). *Anmälningsspliktiga sjukdomar*. Hämtad från WWW 2010-06- 22
<http://www.smittskyddsinstitutet.se/amnesomraden/overvakning/anmalningspliktiga-sjukdomar/>.

34. Smittskyddsinstitutet. *Aktuell övervakning och forskning om influensa på SMI* 2008.

35. Ejlertsson G. *Statistik för hälsovetenskaperna*. Lund: Studentlitteratur; 2003.

36. Wahlgren L. *SPSS steg för steg* / Lars Wahlgren. Lund: Studentlitteratur; 2005.

37. Nunez L. *SPSS* 2007-03-19.

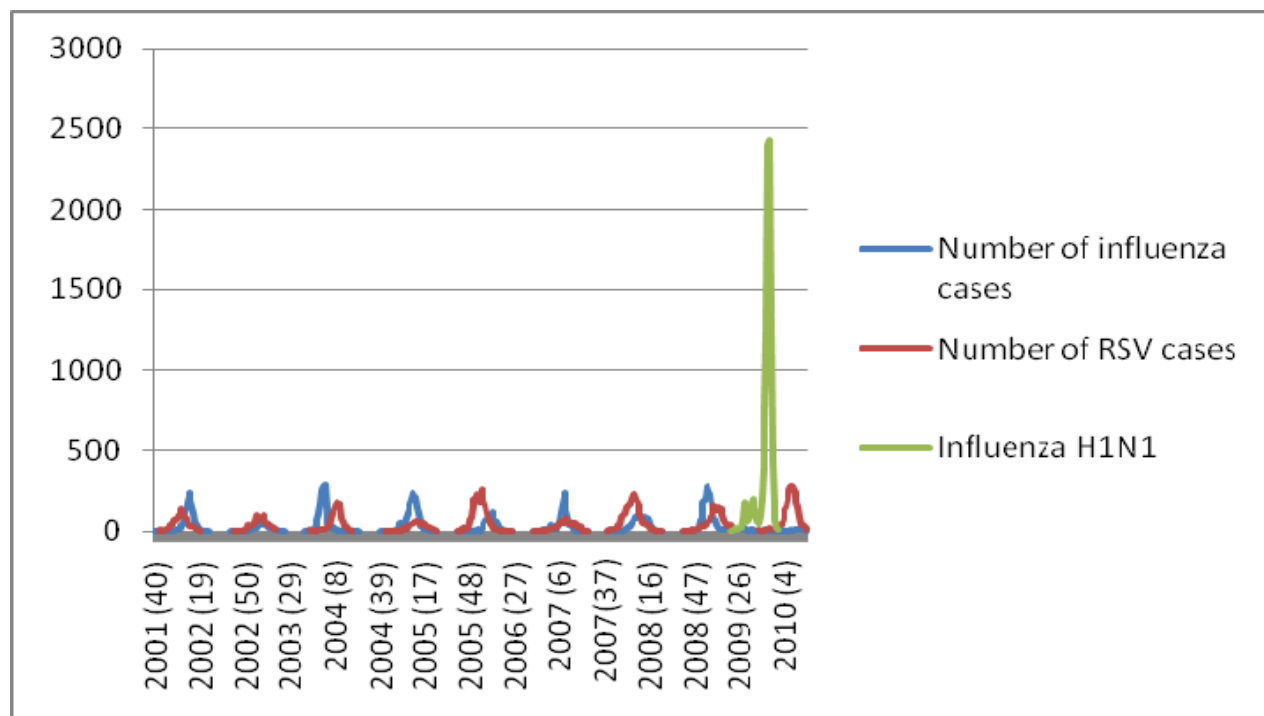
38. Eliasson A. *Kvantitativ metod från början*. Lund: Studentlitteratur; 2006.

39. Forsberg C, Wengström Y. *Att göra systematiska litteraturstudier : värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning*. Stockholm: Natur & Kultur; 2008.

40. Olsson H, Sörensen S. *Forskningsprocessen : kvalitativa och kvantitativa perspektiv*. Stockholm: Liber; 2001.

41. Statistiska Centralbyrån (2008). *Demografin och några utmaningar vi står inför*. Hämtad från WWW 2010-06-22,
http://www.scb.se/Pages/GsaSearch_287280.aspx?QueryTerm=antal+%c3%a4ldre+i+sverige&PageIndex=1&hl=sv.

Bilaga 1



Bilaga 1. Tidsseriefigur för antal fall av RSV, Totalt antal fall av influensa och H1N1, SMI (2010)